



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 330 532
A1

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

㉑ Numéro de dépôt: 89400247.6

㉓ Int. Cl.⁴: A 61 K 9/16

A 61 K 9/48, A 61 K 47/00,
A 61 K 31/215

㉒ Date de dépôt: 30.01.89

㉔ Priorité: 26.02.88 FR 8802359

㉕ Demandeur: FOURNIER INNOVATION ET SYNERGIE
38, avenue Hoche
F-75008 Paris (FR)

㉖ Date de publication de la demande:
30.08.89 Bulletin 89/35

㉗ Inventeur: Curtet, Bernard
57, rue du Carré
F-21160 Marsannay la Cote (FR)

㉘ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Teillaud, Eric
1, allée Roger Bernard
F-21240 Talant (FR)

Reginault, Philippe
13, rue de Provence
F-21121 Fontaine les Dijon (FR)

㉙ Mandataire: Clisci, Serge et al
S.A. FEDIT-LORIOT CONSEILS EN PROPRIETE
INDUSTRIELLE 38, avenue Hoche
F-75008 Paris (FR)

㉚ Nouvelle forme galénique du fénofibrate.

㉛ La présente invention concerne une nouvelle forme galénique du fénofibrate caractérisée en ce qu'elle comporte du fénofibrate et un agent tensio-actif solide co-micronisés.

Elle concerne également le procédé de préparation de cette forme galénique et son utilisation pour améliorer la biodisponibilité *in vivo*.

EP 0 330 532 A1

Description**NOUVELLE FORME GALENIQUE DU FENOFIBRATE**

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique du fénofibrate. Elle vise plus précisément une composition thérapeutique renfermant le fénofibrate et assurant une biodisponibilité améliorée, et un 5 procédé pour la préparation de cette composition.

Le fénofibrate (dénomination commune internationale), préconisé dans le traitement des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies répond à la nomenclature de 2-(4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy)-2-méthyl-propionate d'isopropyle. La posologie usuelle chez l'homme adulte est de trois gélules par jour, chacune dosée à 100 mg de fénofibrate.

10 Pour le confort du patient, il est avantageux de rechercher une forme galénique ne nécessitant qu'une seule prise journalière et qui permette un effet physiologique identique à celui obtenu lors de prises multiples. Il a donc été proposé une gélule dosée à 300 mg de fénofibrate, la posologie alors préconisée étant d'une seule prise par jour.

15 On peut cependant chercher à améliorer encore la forme galénique. On sait en effet que la biodisponibilité du fénofibrate n'est pas égale à 100 %. Il est donc souhaitable de mettre au point une forme galénique présentant une biodisponibilité améliorée du fénofibrate et permettant une administration unique quotidienne.

On sait que la micronisation d'un principe actif peut permettre d'améliorer *in vivo* la dissolution et par suite la biodisponibilité dudit principe actif. On sait encore que l'adjonction d'un excipient tensio-actif à une formulation d'un principe actif peut permettre d'améliorer l'absorption, et par conséquence la biodisponibilité dudit principe actif.

20 On vient à présent de découvrir que la co-micronisation du fénofibrate et d'un tensio-actif solide, (c'est-à-dire la micronisation d'un mélange intime de fénofibrate et d'un tensio-actif solide) permet d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate de façon significativement plus importante que l'amélioration que l'on obtiendrait soit par addition d'un agent tensio-actif, soit en micronisant uniquement le fénofibrate, soit encore en mélangeant intimement le fénofibrate et le tensio-actif micronisés séparément.

25 La présente invention propose donc une nouvelle composition thérapeutique, présentée sous forme de gélules, utile notamment dans le traitement par voie orale des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies, caractérisée en ce qu'elle comporte du fénofibrate et un agent tensio-actif solide co-micronisés.

30 La quantité de fénofibrate préconisée est d'environ 200 mg par unité thérapeutique.

L'agent tensio-actif sera choisi parmi les tensio-actifs solides de façon à pouvoir le co-microniser avec le fénofibrate. On préférera un sulfate alcalin de l'alcool laurylique, comme par exemple le lauryl-sulfate de sodium (autre dénomination : dodécyl-sulfate de sodium). La quantité de laurylsulfate de sodium préconisée sera comprise entre 0,5 % et 7 % en poids par rapport au poids total de la formulation. De façon avantageuse, le rapport pondéral agent tensio-actif/fénofibrate sera compris entre environ 0,75/100 et 10,5/100.

35 La co-micronisation du fénofibrate et du tensio-actif solide sera réalisée avantageusement dans un broyeur à jet d'air accéléré jusqu'à obtenir une poudre telle que la taille moyenne des particules soit inférieure à 15 µm, de préférence inférieure à 10 µm, et encore mieux inférieure à 5 µm.

Pour obtenir une poudre formulable en gélules, on pourra ajouter au co-micronisat de fénofibrate et du 40 tensio-actif solide des excipients classiques de remplissage, de dispersion et d'écoulement, comme par exemple le lactose, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone et le stéarate de magnésium.

Selon l'invention, on préconise un procédé de préparation d'une composition thérapeutique contenant du fénofibrate et un agent tensio-actif solide caractérisé en ce que :

- (i) on mélange intimement puis co-micronise le fénofibrate et l'agent tensio-actif solide,
- (ii) on additionne au mélange obtenu du lactose et de l'amidon,
- (iii) on granule l'ensemble en présence d'eau,
- (iv) on séche jusqu'à obtention d'un granulé contenant au plus 1 % d'eau,
- (v) on calibre le granulé,
- (vi) on additionne au granulé calibré de la polyvinylpyrrolidone et du stéarate de magnésium,
- (vii) on procède au remplissage des gélules avec le mélange obtenu au stade (vi).

50 L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent ainsi qu'à la lecture des résultats obtenus lors de tests comparatifs qui montrent la non-évidence de l'invention.

PREPARATION I

Pour 100 000 gélules, chacune pesant 350 mg et renfermant 200 mg de fénofibrate, les quantités de produits utilisés sont les suivantes :

fénofibrate	:20,0 kg	
laurylsulfate de sodium	: 0,7 kg	
α -lactose monohydraté	:10,1 kg	5
amidon prégalatinisé	: 3,0 kg	
polyvinylpyrrolidone réticulée	: 0,7 kg	
stéarate de magnésium	: 0,5 kg	

On co-micronise le mélange fénofibrate-laurylsulfate de sodium dans un microniseur à jet d'air de façon à obtenir une poudre dont la médiane de micronisation est de 3 μm . On additionne ensuite à cette poudre le lactose et l'amidon et on granule l'ensemble en présence de 8,9 % d'eau distillée par rapport au poids total du mélange. Le granulé ainsi obtenu est séché une journée à 50°C, puis on calibre le granulé pour ne retenir que les particules de tailles inférieures ou égales à 1000 μm . On additionne alors la polyvinylpyrrolidone et le stéarate de magnésium et on mélange l'ensemble jusqu'à homogénéité. La poudre obtenue sert à remplir des gélules de taille N° 1 sur une machine automatique avec un tassement réglé à un maximum de 150 N.

PREPARATION II

On procède comme indiqué à la préparation en utilisant un mélange fénofibrate-laurylsulfate de sodium dont la médiane de micronisation est 6-7 μm .

20

PREPARATION III

Pour 100 000 gélules de taille 1, chacune pesant 297 mg et renfermant 200 mg de principe actif, les quantités de produits utilisés sont les suivantes :

25

fénofibrate	:20,0 kg	
laurylsulfate de sodium	: 0,3 kg	
α -lactose monohydraté	: 6,8 kg	30
amidon prégalatinisé	: 1,5 kg	
polyvinylpyrrolidone réticulée	: 0,6 kg	
stéarate de magnésium	: 0,5 kg	35

On procède de façon analogue à la préparation I, la co-micronisation du mélange fénofibrate-laurylsulfate de sodium étant telle que la médiane de micronisation est 6-7 μm et la granulation étant conduite en présence de 10 % d'eau distillée par rapport au poids du mélange fénofibrate-laurylsulfate de sodium-lactose-amidon.

40

PREPARATION IV

De façon analogue à la procédure décrite à la préparation I en utilisant un mélange co-micronisé de fénofibrate et de laurylsulfate de sodium dont la médiane de micronisation est 6-7 μm , on a préparé les formulations regroupées dans le tableau 1 suivant :

45

50

55

60

65

TABLEAU I
COMPOSITION (en mg) PAR GELULE

	INGREDIENT	FORMULATION					
		A	B	C	D	E	F
	Fénofibrate	200	200	200	200	200	200
10	Laurylsulfate de Na	0	3	7	12	17,5	26,5
15	Lactose	108	105	101	95	90,5	83,5
20	Amidon	30	30	30	30	30	30
	Polyvinylpyrrolidone	7	7	7	7	7	7
	Stéarate de Mg	5	5	5	5	5	5
	Pourcentage en laurylsulfate de Na	0	0,86	2	3,4	5	7,53

A partir de ces formulations, on a tracé la courbe de dissolution représentée à la figure 1 où la quantité en pourcentage de fénofibrate (Y) dissous est donnée en fonction du pourcentage de laurylsulfate de sodium (X) contenu dans la formulation. Les cinétiques de dissolution sont déterminées, conformément à la Pharmacopée Européenne, avec un appareil à palettes tournantes, l'éluant étant constitué d'eau et de laurylsulfate de sodium 0,1 M. Le fénofibrate est dosé par spectrophotométrie UV à 282 nm. La courbe de la figure 1 est donnée par les valeurs obtenues au temps 20 minutes.

Il ressort de ces résultats qu'à la concentration de 0 % de laurylsulfate de sodium, 82 % de fénofibrate sont dissous, à la concentration de 0,5 %, 87 % de fénofibrate sont dissous, à la concentration de 1 %, 92 % de fénofibrate sont dissous, et on obtient une dissolution maximale de 95 à 96 % de fénofibrate à partir de 4 % de laurylsulfate de sodium.

On a également tracé les courbes de dissolution, en cellule à flux continu avec un débit de 20 ml/min de laurylsulfate de sodium 0,1M, pour des formulations contenant du fénofibrate et du laurylsulfate de sodium (LSNa) co-micronisés comparativement au fénofibrate micronisé et à des formulations obtenues en mélangeant intimement le fénofibrate et le laurylsulfate micronisés séparément. La comparaison est réalisée sur T 50 %, c'est-à-dire le temps nécessaire pour dissoudre 50 % de fénofibrate. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau II suivant :

40 TABLEAU II
VALEUR DES TEMPS T 50 % (en minutes)

	INGREDIENTS	A	B	C
45	Fénofibrate pur micronisé	37,165	37,165	0
50	Fénofibrate + 1 % LSNa	18,01	8,62	-52,14
55	Fénofibrate + 3 % LSNa	23,75	12,68	-46,61
	Fénofibrate + 5 % LSNa	20,35	11,425	-43,86
	Fénofibrate + 7 % LSNa	14,5	10,76	-25,79
	Notes			
	A : mélange de micronisats			
60	B : co-micronisation du mélange des ingrédients			
	C : variation $\frac{B - A}{A} \times 100$ (en %)			

65 Il ressort de ces résultats que le T 50 % du fénofibrate est très significativement diminué (donc la vitesse de

dissolution du fénofibrate est très significativement augmentée) quand l'on co-micronise le fénofibrate et le laurylsulfate de sodium par rapport au mélange de fénofibrate et de laurylsulfate de sodium micronisés séparément et par rapport au fénofibrate seul.

La vitesse de dissolution du fénofibrate est corrélée à la biodisponibilité du fénofibrate qui augmente quand la vitesse de dissolution augmente. Les résultats précédents montrent qu'il n'était pas à la portée de l'homme de l'art de réaliser une composition thérapeutique caractérisée par la co-micronisation du fénofibrate et d'un tensio-actif solide.

Ces résultats ont été confirmés en clinique. On a administré à des lots de sujets sains du fénofibrate (a) sous la forme d'une prise unique (1 gélule) de 300 mg de fénofibrate non micronisé (commercialisé sous le nom de marque "LIPANTHYL 300") et (b) sous la forme d'une prise unique de 200 mg de fénofibrate co-micronisé obtenu selon la préparation III sus-décrise. On prélève le sang des sujets à intervalles réguliers et dose un des métabolites actifs, l'acide 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-2-méthylpropionique. On trace la courbe de concentration de ce métabolite en fonction du temps et calcule l'aire sous la courbe [AUC(0-∞)] exprimée en mg/l.h.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau III ci-après

TABLEAU III

PARAMETRE DE BIODISPONIBILITE	FENOFIBRATE 200 mg (1)	FENOFIBRATE 300 mg (2)
AUC(0-∞) (mg/l.h)	174,15 ± 48,67	168,85 ± 57,68
C max (mg/l)	10,86 ± 2,13	10,39 ± 2,89
t max (h)	5,97 ± 2,50	5,52 ± 1,70
t 1/2 (h)	15,13 ± 4,27	17,79 ± 8,77
Notes		
(1) fénofibrate co-micronisé (200 mg)		
(2) fénofibrate non-micronisé (300 mg)		

Les résultats du tableau III montrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la biodisponibilité in vivo de 200 mg de fénofibrate co-micronisé suivant l'invention et de 300 mg de fénofibrate non micronisé (qui est à l'heure actuelle la forme galénique préférée pour une administration quotidienne unique). En d'autres termes, le fénofibrate co-micronisé et dosé à 200 mg est bioéquivalent au fénofibrate non micronisé dosé à 300 mg.

Selon un autre aspect de l'invention, on préconise un procédé pour améliorer la biodisponibilité du fénofibrate in vivo, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la co-micronisation du fénofibrate et d'un agent tensio-actif solide, ladite co-micronisation étant réalisée par micronisation d'un mélange fénofibrate/agent tensio-actif solide jusqu'à obtention d'une poudre de granulométrie inférieure à 15 µm et mieux inférieure ou égale à 5 µm.

Revendications

1. Composition thérapeutique, présentée sous forme de gélules, utile notamment dans le traitement par voie orale des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies caractérisée en ce qu'elle comporte du fénofibrate et un agent tensio-actif solide co-micronisés.

2. Composition thérapeutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport pondéral agent tensio-actif/fénofibrate est compris entre environ 0,75/100 et 10,5/100.

3. Composition thérapeutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que la quantité de fénofibrate est égale à 200 mg par unité thérapeutique.

4. Composition thérapeutique selon la revendication caractérisée en ce que l'agent tensio-actif solide est le laurylsulfate de sodium.

5. Composition thérapeutique selon la revendication 4 caractérisée en ce que la quantité de laurylsulfate de sodium est comprise entre 0,5 et 7 % en poids par rapport au poids total de la formulation.

6. Composition thérapeutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que la taille moyenne des particules de fénofibrate et de laurylsulfate de sodium co-micronisés est inférieure à 15 µm, de préférence inférieure ou égale à 10 µm, et mieux inférieure ou égale à 5 µm.

7. Composition thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisée en ce qu'elle comporte en outre des excipients tels que des agents de dispersion, de remplissage et

d'écoulement.

8. Procédé de fabrication d'une composition thérapeutique selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- (i) on mélange intimement puis co-micronise le fénofibrate et un agent tensio-actif solide,
- (ii) on additionne au mélange obtenu du lactose et de l'amidon,
- (iii) on granule l'ensemble en présence d'eau,
- (iv) on sèche jusqu'à obtention d'un granulé contenant au plus 1 % d'eau,
- (v) on calibre le granulé,
- (vi) on additionne de la polyvinylpyrrolidone et du stéarate de magnésium,
- (vii) on procède au remplissage des gélules.

9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en outre par le fait que la taille moyenne des particules de fénofibrate et de laurylsulfate de sodium co-micronisés est inférieure à 15 µm.

10. Procédé pour améliorer la biodisponibilité du fénofibrate *in vivo*, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la co-micronisation du fénofibrate et d'un agent tensio-actif solide, ladite co-micronisation étant réalisée par micronisation d'un mélange fénofibrate/agent tensio-actif solide jusqu'à obtention d'une poudre de granulométrie inférieure à 15 µm et mieux inférieure ou égale à 5 µm.

20

25

30

35

40

45

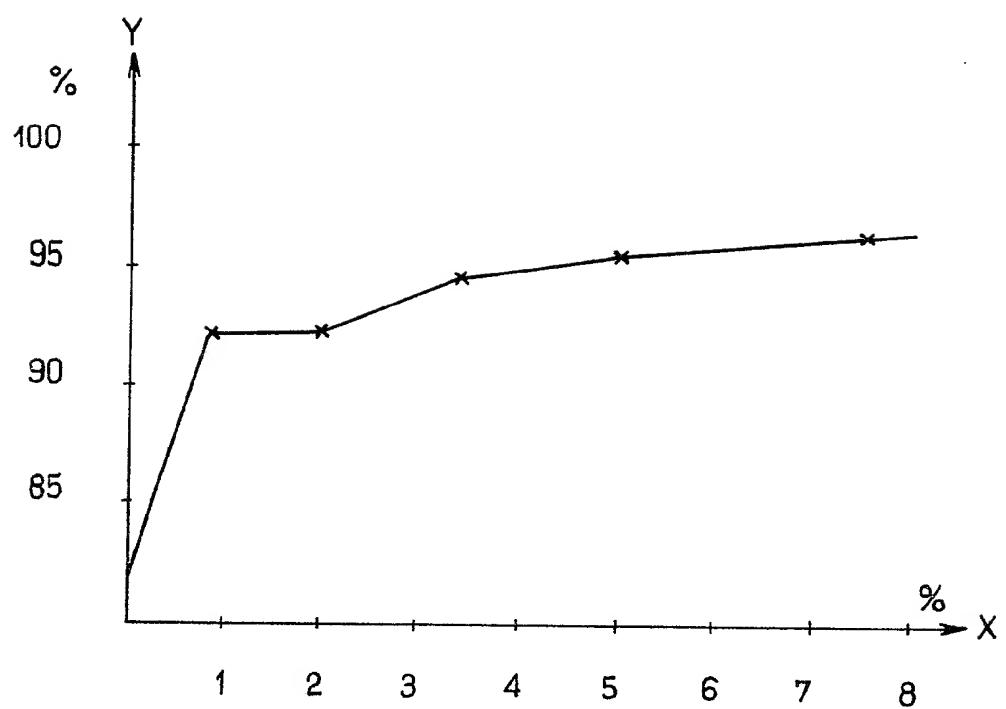
50

55

60

65

EP 0 330 532 A1





EP 89 40 0247

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	EP-A-0 256 933 (ETHYPHARM) * En entier * ---	1,8,10	A 61 K 9/16 A 61 K 9/48 A 61 K 47/00 A 61 K 31/215
Y	WO-A-8 201 649 (DESHORS) * En entier * ---	1,8,10	
Y	EP-A-0 179 583 (MERCK) * Revendications; page 9, lignes 23-27,35; page 10, ligne 18 * ---	1,8,10	
A	EP-A-0 239 541 (WARNER-LAMBERT) * Revendications 1,6,9; page 4, lignes 14,37 * -----	1,8,10	
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)			
A 61 K			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	02-03-1989	SCARPONI U.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrière-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire		
EPO FORM 1503 03.82 (P0402)	& : membre de la même famille, document correspondant		